

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
GB 2114571	A	19830824				198334	B
AU 8310351	A	19830721				198335	
<u>JP 58131978</u>	A	19830806				198337	
FI 8300078	A	19830831				198341	
DK 8300142	A	19830919				198344	
HU 31159	T	19840428				198424	
ES 8403118	A	19840601				198429	
PT 76083	A	19840614				198429	
DD 209455	A	19840509				198436	
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444	
CA 1181078	A	19850115				198508	
ES 8502698	A	19850416				198525	
RO 86439	A	19850330				198544	

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes
GB 2114571 A 23

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Int. Cl. ³	通別記号	序内整理番号	登公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307/62		7043-4C	
A 61 K 31/34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405/12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C	※ (全 21 頁)

②アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

登特 類 昭58-5144
登出 類 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ②1982年1月15日米国(US)
④339344

③発明者 ゲイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・サンセツ

ト・レイン7823番地
イーライ・リリー・アンド・カンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート
307番
④代理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

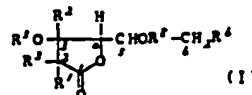
明細書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

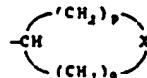
①式(I)で表わされる化合物およびその製造上
許容される構成。



式中、R¹HおよびR²Hは共に水素を含むか、または
1位と2位の炭素の間に二重結合を形成する。

R¹HまたはOH、NH₂またはOR⁷を表す。

R¹HおよびR²Hはそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、
-CH₂(C₁-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₁-C₁₂)アル
キニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アル
キル(X=O、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂)アルキル、
SO₂またはSO₃を表す)または



(Xは前記と同様であり、 α と β の合計は1-
6である)で置換される基から選ばれた基を表
し、このR¹HおよびR²Hは非置換または1個もしく
は2個のCF₃、Br、F、I、(C₁-C₁₂)アルコキシ
ボニル、フェニル、OH、CF₃、(C₁-C₁₂)アミ
ニキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、-(C₁-
C₁₂)アルキルアミノまたはフルオリミドから選ば
れた基で置換されているよい。

R⁴はH、F、またはOR⁷を表す。

R⁵HおよびR⁶HはそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキル
およびベンゼンから選ばれた基を表すか、また
はR⁵HおよびR⁶Hが一緒になって式



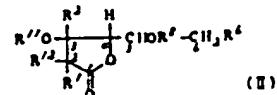
(式中、R⁵HおよびR⁶HはそれぞれHを表すか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしく
は2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₁₂)アルコ
キシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₁₂)アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ
れていてもよい(C₁-C₁₂)アルキル基を表すか、

昭58-131978 (2)

(4) R'が水素である特許請求の範囲(記載)の化合物。

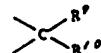
物。

(5) (IV)式(II)



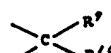
(式中、R' HおよびR'は共に水素を表わすか、または2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R' HはH、P、またはOR'を表わす。

R' HおよびR'はそれぞれH、(C₁-C₃)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR' HおよびR'が一箇になつて式

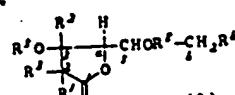


(式中、R' HおよびR' Oはそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノコモしくは2位のハロヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、CF₃ Hおよび(C₁-C₃)アルキルから選ばれた基で置換されている)で表わされる化合物を、R' ZまたはR' Z (Zは脱離基を表わし、R' HおよびR'は前記と同意味である)で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(6) R' H以外であり、R'がOR'を表わし、R' HおよびR'が一箇になつて式



(式中、R' HおよびR' Oは前記と同意味である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式



(式中、R' H、NH₂またはOR'を表わす。R' Hは水素を表わす。R', R², R³, R⁴は2種のR¹、R²、R³、R⁴を表わす。

よたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルまたは前記と同意味を表わす)を表わす。但しR' HおよびR'の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(記載)の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸等体である特許請求の範囲(記載)の化合物。

(4) L-アスコルビン酸等体である特許請求の範囲(記載)の化合物。

(5) R'またはR' H (C₁-C₃)アルキルである特許請求の範囲(記載)の化合物。

(6) R' H OR'で、R' HおよびR'が共に水素である特許請求の範囲(記載)の化合物。

(7) R' H OR'で、R' HおよびR'が一箇になつて式

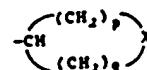


(式中、R' HおよびR' Oは前記と同意味を表わす)で表わされる基を表す(II)式の化合物。

れていてもよい(C₁-C₃)アルキル基を表わすか、または置換されていてもよいフェニル(置換フェニルまたは前記と同意味を表わす)を表わす。但しR' HおよびR' Oの少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。

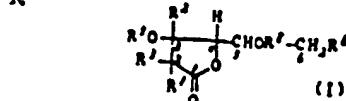
R' HはHまたはPを表わし、R' OはOH、OR'またはNH₂を表わす。但し、R' OがH以外の場合にはR' OはOHである。

R' HおよびR' Oはそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₁-C₃)アルケニル、-CH₂(C₁-C₃)アルキニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または



(Xは前記と同意味であり、pとqの合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、CのR' HおよびR' Oは置換かまたはノコモしくは2位のCl、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシカル

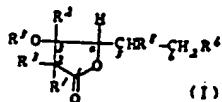
均度である。因し、 R^2 は水銀である。」
で表わされる化合物を用ることを特徴とする(1)
。



(式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 は前記と同意味を有し、 R^6 および R^7 は IN と同意味を有す。) で表わされる化合物を調査する方法。

00 K² または R² が (C₁-C₃₃) アルキルである時、
測定の範囲 (3) 記載の方法。

01属性成分として(1)式で表わされる化合物およびその誘導上衍生物の場合は、1個以上の誘導上衍生物または粗体と共に含有する医薬組成物。

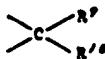


(式中、 R' および R'' は共に水素を含むか。また R は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キシ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、ジ(C₆-C₃)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

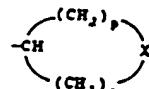
R⁴12 H, P, 25413 OR⁷ & 25414

R^2 および R^3 はそれぞれ H 、 (C_1-C_{12}) アルキル
およびベンジルから選ばれた基を表わすか、また
は R^2 および R^3 が $-M$ になつて式



(式中、 β および R'^0 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノルもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_6-C_3) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_6-C_3) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_6-C_3)アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し β および R'^0 の少なくとも一万はHではない。)で表わされる基を表わす。)

1112458-131978 (3)



(Xは前記と同属種であり、+と+の合計は1~6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR¹およびR²は非置換または/個もしくは2個のC₁Br₂、P₁、I₁、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、CH₂CH₂、(C₁-C₂)アリコ

3 発明の特徴などを明

本発明は兼管形或電離および隠蔽交電離活性を示す化合物に関するもの。

臓管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腫瘍増殖、間質症、化膿、リウマチ性關節炎（パンヌス形成）など様々な疾患にみられる。

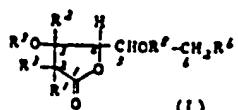
自然に存在する膠原形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この膠原形成阻害物質は、膠原酵素 (collagenase)などの様々な酵素を阻害することが分っている (T. H. Maugh II, "膠原形成阻害物質は多くの疾患を関連づけている" *Science*, 2/2: 1374-75 (1981年))。また、軟骨の膠原形成阻害物質は、破骨細胞、骨吸收の役目を担う細胞の増殖を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された調節形成遮害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入り手立て、他の細胞は取り除かれて、

最初の爆発の爆震波成長率となる爆震波速度

合物が最高約量で提供されるとことが望ましい。

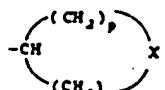
本発明は臓器形成育成および臓器実用活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される場を提供する。



(式中、R¹HおよびR³Hは共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R¹はOH、NH₂またはOR⁷を表わす。

R²HおよびR⁴Hはそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₁-C₂₂)アルケニル、-CH₂(C₁-C₂₂)アルキニル、-(C₁-C₂₂)アルキル-X-(C₁-C₂₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、H(C₁-C₂₂)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または

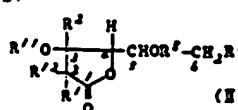


(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1~

エニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR²HおよびR⁴Hの少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



(R¹、R²、R³およびR⁵は前記と同意義である。R¹はHまたはR⁷(前記で定義)を表わし、R¹HはOH、OR⁷(前記で定義)またはNH₂を表わす。但し、R¹がH以外の場合はR¹HはOHである。)で表わされる化合物を、式R²ZまたはR²Z(式中Zはリートシル、メシルまたは硬脂アルキル酸などのハロゲンまたはハロゲン種置換基を表わし、R²HおよびR⁵は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの堿基の存在下に不活性溶媒中で反応させると、または、

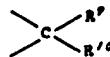
(b)R¹がH以外であり、R¹がOR⁷を表わし、R¹はHまたは(C₁-C₂₂)アルキルおよび

118558-131978 (4)

6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR¹およびR³は水素かまたは(1個もしくは2個のC₁-C₂₂)アルコキシカルボニル、フェニル、フェニル、OH、CP₃、(C₁-C₂₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、(C₁-C₂₂)アルキルアミノまたはフルオリミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R²H、F、またはOR⁷を表わす。

R²HおよびR⁴HはそれぞれH、(C₁-C₂₂)アルキルおよびベンゾラから選ばれた基を表わすか、またはR²HおよびR⁴Hが一緒にになって式

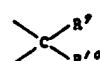


(式中、R^pおよびR¹Oはそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂₂)アルコキシ、ニトロ、CP₃および(C₁-C₂₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₂₂)アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

エニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR²HおよびR⁴Hの少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

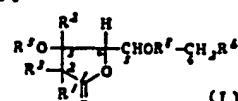
本発明は、更に、

(a)下記式(III)



(式中、R^pおよびR¹Oは前記と同意義である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR²HおよびR⁴Hは水素を表わす)を製造する方法を提供する。

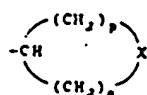
本発明の別の側面は、医薬として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る場を提供することである。



(式中、R²HおよびR⁴Hは共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R¹はOH、NH₂またはOR⁷を表わす。

R²HおよびR⁴Hはそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₁-C₂₂)アルケニル、-(CHR¹)_m-Y-R²H(mは0から1、YはO、Sまたは単結合を表わす。R¹はHまたは(C₁-C₂₂)アルキルおよび

$R^{\prime}O$ は (C_1-C_7) のクロアルキル、 (C_1-C_7) のクロアルキルアミン、 (C_1-C_7) のビシクロアルキル、 (C_1-C_7) のビシクロアルキルアミンまたはアリルを表わす。また $-CH_2(C_1-C_7)$ のクロアルキル、 $-CH_2(C_1-C_7)$ のクロアルキルアミン、 $-CH_2(C_1-C_7)$ のビシクロアルキルアミンまたはアリルを表わす。また $-X-(C_1-C_7)$ のクロアルキル、 $-X-(C_1-C_7)$ のクロアルキルアミン、 $-X-(C_1-C_7)$ のビシクロアルキルアミンまたはアリルを表わす。また $S, NH, N(C_1-C_7)$ のクロアルキル、 $S, NH, N(C_1-C_7)$ のクロアルキルアミン、 $S, NH, N(C_1-C_7)$ のビシクロアルキルアミンまたはアリルを表わす。また SO_2 を表わす。または



(Xは前記と同意味であり、pとその合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ は序置換かまたは/個もしくは2個の $Cl, Br, F, I, (C_1-C_7)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_7) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ゾ (C_1-C_7) アルキルアミノまたはタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^{\prime}H$ は H, F 、または OR^2 を表わす。

$R^{\prime}O$ より $R^{\prime}H$ はそれぞれ $H, (C_1-C_7)$ アルキル

1980.3.31.978(5)

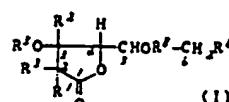
以上がベンゾルから選ばれた基を表わすが、また $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ が一緒にになって式



(式中、 $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ はそれぞれ、Hを表わすが、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_7) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 より (C_1-C_7) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい、 (C_1-C_7) アルキル基を表わすが、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を表わす)を表わす。但し $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ の少なくとも一万はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を、ノルトリの製造上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

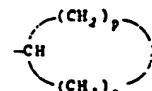


(式中、 $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ は共に水素を表わすが、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^{\prime}H$ は OH, NH_2 または OR^2 を表わす。

$R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ はそれぞれ (C_1-C_7) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_7)$ アルケニル、 $-(CH_2)^2$ $-Y-R^{\prime}O$ (nは0から1/2、YはO、Sまたは單結合を表す。T、R^{1/2}はHまたは (C_1-C_7) アルキルおよび $R^{\prime}O$ は (C_1-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_7) シクロアルケニル、 (C_1-C_7) ビシクロアルケニル、 (C_1-C_7) ビシクロアルキルアミンまたはアリールを表わす)、 $-CH_2(C_1-C_7)$ アルキルアミル、 $-(C_1-C_7)$ アルキル- $X-(C_1-C_7)$ アルキル (X は $O, CO, S, NH, N(C_1-C_7)$ アルキル、 SO_2 または SO_2 を表わす) または

(以下余白)



(Xは前記と同意味であり、pとその合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ は序置換かまたは/個もしくは2個の $Cl, Br, F, I, (C_1-C_7)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_7) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ゾ (C_1-C_7) アルキルアミノまたはタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^{\prime}H$ は H, F 、または OR^2 を表わす。

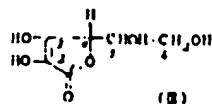
$R^{\prime}O$ より $R^{\prime}H$ はそれぞれ $H, (C_1-C_7)$ アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を表わすが、また $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ が一緒にになって式



(式中、 $R^{\prime}H$ より $R^{\prime}O$ はそれぞれ、Hを表わすが、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_7) アルコキ

HDCS-131978 (6)

(II)式で表わすことができる。



(II)式において、4位と5位の炭素は不育炭素であるので、(II)式は3-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体配置はよびそれに対応する名前は以下の通りである。

$C_6(R)C_5(S)-3\text{-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)}$ ：L-アスコルビン酸

$C_6(R)C_5(R)-3\text{-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)}$ ：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_5(R)-3\text{-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)}$ ：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_5(S)-3\text{-ケトヘキサクロラクトン(エノール型)}$ ：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-2-ヒドロフラノラクトン(エノール型)とも

ル-エトロ- C_6 カルボン(=C₆-C₆)アヘミルから選ばれた基で置換されている(フェニル)で置換されてもよい(=C₆-C₆)アレキノ基を置かなければ、置換されてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR¹およびR²の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

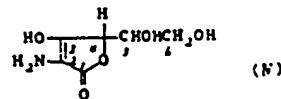
(II)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成しR¹がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。R¹とR²が共に水素でありR³がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R¹がNH₂、R²がOHを表わす化合物はスコルバミン酸(acorbamic acid)のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R¹がHまたはR³を表わす化合物は、オキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

既され、L-ヒドロフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-ヒドロフラノーズの誘導体である。イノアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシヒドロキシエチル-2,3-ジヒドロフラノの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_5(S)-2\text{-オキソ-3-オキシヒドロキシエチル}-2,3\text{-ジヒドロフラノ}$ の誘導体と命名できる。しかし、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_5(S)-2\text{-オキソ-3-オキシヒドロキシエチル}-2,3\text{-ジヒドロフラノ}$ となる。しかし、ヘキサクロラクトンを用いた命名法で以後同式の化合物を称することにする。

(以下省略)

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(IV)式で表わされる。



(IV)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-2-ヒドロキシエチル-2,3-ジヒドロフラノと称される。しかし、(IV)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不育炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_5(S)-3\text{-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン(エノール型)}$ ：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_5(R)-3\text{-ケト-2-アミノヘキサクロラクトン(エノール型)}$

としても、2位と3位のヒドロ・シリ基とアルキル化基との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。 R' および R'' が共に水素である場合、 R' と R'' のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得る。このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0°C ~ 80°Cの範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい堿基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に5位または6位のヒドロキシとの混合反応が起こる場合は、レーアスコルビン酸のよりアセトニド (W式) におい

"昭35-131978 (9)"
て R' と R'' が一同になつ、ノンアルカリ性堿基 (NaH、LiClなど) を用いてアセトール基を除まることにより特に操作が容易で簡便し得る。この方法により5位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくエーテル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である (W) 式で表わされるエーテルおよびアセタールは、ジオキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸 (例えば塩化銀など) の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、図上の2位の反応にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないと自明である。

R' および R'' が共に水素である (I) 式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-0-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸(化合物1)

レーアスコルビン酸 (33.9)、ナトリウムメトキシド (10.2g)、ヨウ化0-ブチル (34.9g) および DMSO (25.0ml) から成る組成で反応液を調製し、常温で搅拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル (500ml) に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-ブチル-レーアスコルビン酸が沈殿するのでこれを沪取し、沪液にトルエン (300ml) を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール (300ml) に溶解した。(重量=約20g) 採取した黄色結晶をメタノール (500ml) に溶解し、シリカゲル (45g) を加えて、溶液を真空中に蒸発乾燥した。

クロマトグラムのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60 (100g) をヘキサン (50.0ml) と混和して、3~5mmの厚さの層を形成させたグラスカール柱を有するガラスのクロマトグラムカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して適密に充填し、更に2~4mm厚さの層を形成させた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混合液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ (約5g) を加えた。2つの新しいシリカ層が最も近づまるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15~20分間放置した。最後に、層状の砂 (3~6mm厚さ) を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして調製した。酢酸エチルとトルエンの1:1 (重量=約1) をカラムに通じたが、所望のレーアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1 (重量=約1) を溶媒としてカラムに通じると、所望のエーテルの泡などが溶

出した。尾部を尾部とすると、3-O-α-ブタ
ル-β-アスコルビン酸が得られた。その分析値
は以下の如くである。

計算値: C, 54.72; H, 6.94

実測値: C, 54.83; H, 6.73

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン)
, 172, 143, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以
下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-ア
スコルビン酸(化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; C, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; C, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
192

3-O-アツル-L-アスコルビン酸(化合物
3)

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン),
156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アツル)-L-アスコルビン
酸(化合物4)

計算値: C, 34.93; H, 4.61; P, 6.68

実測値: C, 35.07; H, 4.52; P, 6.49

マス・スペクトル・ピーク: 288 (分子イオン)

3-O-(1,0-カルボキシ-2-デシル)-
L-アスコルビン酸(化合物5)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.53

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン),
58

3-O-α-ベンタデシル-L-アスコルビン
酸(化合物6)

収量= L-アスコルビン酸/2.69から3.69

2,3-ジ-(O-α-ベンタデシル)-L-ア
スコルビン酸(化合物7)

【モノエーテル体と
同じ反応法から算出】

計算値: C, 72.49; H, 14.48

実測値: C, 72.64; H, 14.28

収量= 2.26 g

3-O-(2-ブロモエトキシエチル)-L-ア
スコルビン酸(化合物8)

5458-131978 (10)

3-(化合物9)

計算値: C, 54.53; H, 6.29

実測値: C, 54.62; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 286 (分子イオン),
216, 174, 58, 40

3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸(合
化合物10)

収量= L-アスコルビン酸/2.69から5.21839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン)
, 284, 177, 143, 116, 100, 85, 71, 61,
57, 43, 29

3-O-(3-ブロモベンジル)-L-アスコ
ルビン酸(化合物11)

収量= L-アスコルビン酸/2.69から5.39869

計算値: C, 45.24; H, 3.01; Br, 23.15

実測値: C, 45.43; H, 3.37; Br, 22.94

pKa = 1.030

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アス
コルビン酸(化合物12)

収量= L-アスコルビン酸/2.339から4.1949

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-ア
スコルビン酸(化合物13)

計算値: C, 34.72; H, 4.62; Br, 24.03

実測値: C, 34.66; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382,
58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-ア
スコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 38.06; H, 5.83

実測値: C, 38.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(3-フタルイミドエチル)-L-ア
スコルビン酸(化合物15)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン),
193, 174, 161, 143, 130, 102, 76, 44, 25

3-O-(2-ヘキサデシル)-L-アスコルビ
ン酸(化合物16)

計算値: C, 63.97; H, 10.07; O, 2.197

実測値: C, 64.24; H, 9.84; O, 2.407

確定: pKa = 1.110

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680cm⁻¹

2,3-ジ-(O-2-ヘキサデシル)-L-ア
スコルビン酸(化合物17)

アコルビン酸(化合物13)

計算値: C, 73.03; H, 1.61; O, 1.336

実測値: C, 72.72; H, 1.58; O, 1.307

赤外線スペクトル: ν 1780, 1680cm⁻¹

構造: 構定である基盤

3-O-β-ヘキサデシル-アスコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 66.63; H, 1.031

実測値: C, 66.37; H, 0.993

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 614(分子イオン), 354, 177, 116, 97

3-O-β-オクタデシル-アスコルビン酸(化合物15)

計算値: C, 62.26; H, 1.035

実測値: C, 62.92; H, 1.037

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 397, 98, 63

3,3-二-β-オクタデシル-アスコルビン酸(化合物16)

マス・スペクトル・ピーク: 305(分子イオン), 240, 147, 135, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物22)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; C, 1.179

実測値: C, 51.71; H, 4.21; C, 1.186

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693cm⁻¹

¹³C NMR: δ 1703.1, 1500.1, 1352.1, 1328.2, 1293.1, 1262.1, 1273.7, 663.7, 606.6, 585.6, 572.7

3-O-(3-トリフォロオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 1.205

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 1.200

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 338(分子イオン), 295, 274, 228, 159

¹³C NMR: δ 1703.2, 1699.6, 1198.5, 746.6, 721.4, 686.2, 618.1

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

ルビン酸(11)

計算値: C, 74.07; H, 1.188

実測値: C, 74.34; H, 1.207

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680cm⁻¹

3-O-β-アキシル-L-アスコルビン酸(化合物19)

マス・スペクトル: 436(分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1705, 1738, 1436cm⁻¹

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸(化合物20)

計算値: C, 52.63; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266(分子イオン), 228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1693cm⁻¹

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; C, 1.179

実測値: C, 51.77; H, 4.0; C, 1.209

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680cm⁻¹

ルビン酸(化合物24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1673cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 280(分子イオン), 262, 186, 162, 134, 103, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 294(分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-β-オクタデシル-D-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C, 62.3; H, 1.04

実測値: C, 62.1; H, 1.04

赤外線スペクトル: ν 1700, 1753, 2840, 2905cm⁻¹

マス・スペクトル: 428(分子イオン)

測定: $pK_a = 1.100$

3-O-エ-オクタデシルアスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 6.23; H, 1.04
実測値: C, 6.48; H, 0.93
測定: $pK_a = 1.160$
マス・スペクトル: 428 (分子イオン)
赤外線スペクトル: 1695, 1735, 2840, 2903 cm^{-1}

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物28)

計算値: C, 6.000; H, 1.58; O, 3.42
実測値: C, 5.99; H, 1.5; O, 3.41
測定: $pK_a = 1.078$
マス・スペクトル: $M^+ = 280$
赤外線スペクトル: 1685, 1730, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-メチルアミノプロピル)-3-O-エ-オクタデシル-L-アスコルビン酸・酒酸塩(化合物29)

計算値: C, 6.23; H, 0.26; N, 2.55;

112658-131978 (12)

CS, 644
実測値: C, 6.210; H, 1.013; N, 2.49;
CS, 666
赤外線スペクトル: 1762, 1673 cm^{-1}
測定: $pK_a = 1.0$
マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 244, 260, 201, 160
3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物30)
赤外線スペクトル: 1690, 1760 cm^{-1}
マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実験例2

3-O-エ-ブチル-エ-オ-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物31)

実験例1の方法に従つて、DMSO (150 μl), エ-オ-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物33) (15 μl), ナトリウムメトキシド (3.24 μmol) およびヨウ化カリ-ブチル (10.5 μl) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 μl) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 μl) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、本炭で脱色し、沪過して、沪液から溶媒を真空除去すると、約1.3 g の残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帶を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望のエ-ブチルエ-テルを含む帶をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O-エ-ブチル-エ-オ-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 1.54 g 。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 32, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。
3-(2-メトキシエチル)-エ-オ-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物32)

計算値: C, 5.962; H, 1.63
実測値: C, 5.933; H, 1.649
マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 179, 15
実験例3

3-O-エ-ブチル-L-アスコルビン酸(化合物1)の別途合成法

実験例2で合成した3-O-エ-ブチル-エ-オ-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 μl) に溶解し、水 (5 μl) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50~60%が残つていることがTLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン副導体から3-O-エ-ブチル-L-アスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分つた。生成物を精製用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその他の物理化学的測定法により、実験例の生成物が純粋な形で得られたことが分った。

実験例

5,6-0-ベンシリダシン-レーアスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(5.2g)をドーナツサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をつくり加え、得られた混合液を1時間搅拌した。次に、ベンズアルギド(100ml, 100g)を加えて、常圧で約5時間搅拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズで沪過した。沪液を濃縮すると、5,6-0-ベンシリダシン-レーアスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.09; H, 4.58

実測値: C, 52.7; H, 4.34

収量: 1.33g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

II-658-131978 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-0-(2-フェニルエチダシン)-レーアスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν / 3338, 1735, 1664cm⁻¹

マス・スペクトル: M⁺ = 278

5,6-0-クンダシン-レーアスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν / 3335, 1730, 2840, 2920cm⁻¹

測定: pKa = 6.48

マス・スペクトル: M⁺ = 327

実験例

5,6-0-(1-メチルエチダシン)-レーアスコルビン酸(化合物36)

レーアスコルビン酸(5.0g)ドーナツサン(400ml), 塩化亜鉛(200g)およびアセト酸(500ml)で反応液を調製し、常圧で1時間搅拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカガルカラムで洗浄した。洗浄液(600ml)を採取し、塔板を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗浄して、5,6-0-(1-メチルエチダシン)-レーアスコルビン酸を回収した。収量: 3.86g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν / 1670, 1760, 3000, 3250cm⁻¹

測定: pKa = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M⁺), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-0-(1-クロロメチルエチダシン)-レーアスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 52.1; H, 4.6; O, 3.23; Cl, 1.42

実測値: C, 52.4; H, 4.5; O, 3.22; Cl, 1.39

測定: pKa = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M⁺), 201

赤外線スペクトル: ν / 2970, 1740, 3000

3300cm⁻¹

5,6-0-(1-ベンシリル-2-フェニルエチダシン)-レーアスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 62.5; H, 5.4

実測値: C, 62.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν / 3360, 1740cm⁻¹

測定: pKa = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下省略)

112558-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 483

上記の方法で蒸留し得る他のケタール類として
は次のようものが挙げられる。

3-0-(2-エトキシカルボニルメチル)-3

0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸(化合物40)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-フタルイドエチル)-3-0-
0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビ

ン酸(化合物41)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3220\text{cm}^{-1}$

3-0-(エトキシカルボニルメチル)-3-6-
-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル

ビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000,$

3340cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-3-6-0-
(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物43)

測定: $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: $\nu 1695, 1765, 2990\text{cm}^{-1}$

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-3-6-
-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル

ビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.9; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010,$

3300cm^{-1}

2,3-リ-0-0-オクタジル-3-6-0-
(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物45)

測定: 测定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3-0-ビス-0-(メシアノブチル)-3-6-
-0-(1-メチルエチリデン)-3-アスコル

ビン酸(化合物46)

測定: 测定できる基無し

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 3260,$

3000cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(メフルオロベンシリル)-
3-6-0-(1-メチルエチリデン)-3-アニ

コルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 1905,$

$2940, 3005, 3065\text{cm}^{-1}$

測定: 测定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(メニトロベンシリル)-3-6-0-
(1-メチルエチリデン)-3-アスコルビン酸

(化合物48)

測定: $pK_a = 1.010$

115858-131978(15)

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
赤外線スペクトル: > 1700, 1770, 3360, 3420cm⁻¹
3-0-(3-フヌキシソロビル)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物51)
計算値: C, 62.7; H, 6.3
実測値: C, 59.9; H, 5.7
赤外線スペクトル: > 1700, 1780, 3380, 3420cm⁻¹
固定: pKa = 1.07
マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-0-0-オクタゲン-56-0-(1-クロロメチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物52)
計算値: C, 64.5; H, 9.8; O, 1.21; Cl, 7.1
実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 1.20; Cl, 7.3
固定: pKa = 2.0
マス・スペクトル・ピーク: 302, 453
赤外線スペクトル: > 1705, 1775, 2860,

2940, 3040cm⁻¹
3-0-0-ベンタゲン-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物53)
赤外線スペクトル: > 1710, 1780, 2870, 2940cm⁻¹
固定: pKa = 1.09
マス・スペクトル・ピーク: 626, 611
2-3-ウ-0-0-ベンタゲン-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物54)
固定: 固定する基質
赤外線スペクトル: > 1690, 1770, 2885, 2940cm⁻¹
マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-0-(3-フルオロベンジル)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物55)
計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9
実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: > 1705, 1760, 3320cm⁻¹
マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2-3-ビス-0-(2-ヒドロキシペニル)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物56)
マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
固定: 固定する基質
赤外線スペクトル: > 1690, 1780, 2250, 2910, 3000cm⁻¹
2-3-ビス-0-(2-メチルベンジル)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物57)
赤外線スペクトル: > 1705, 1780, 2930, 3020cm⁻¹
固定: 固定する基質
マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-0-(1-ヒドロキシウニデン)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物58)
赤外線スペクトル: > 1710, 1780, 2940cm⁻¹

3340cm⁻¹
固定: pKa = 1.079
マス・スペクトル: M⁺ 387
3-0-(2-ヒドロキシペニル)-56-0-(1-ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物59)
固定: pKa = 1.040
赤外線スペクトル: > 1700, 1765, 3000, 3375cm⁻¹
マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-0-ノ-チル-56-0-(1-ノ-チルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物60)
赤外線スペクトル: > 1700, 1770cm⁻¹
¹H NMR: 8.43-4.48(2-重複, 6H), 3.7-4.5(多重複, 7H)
3-0-0-ブチル-56-0-(1-ノ-チルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物61)
赤外線スペクトル: > 1700, 1770cm⁻¹
¹H NMR: 8.08-2(三重複, 3H), 1.3-1.5(3-重複, 3H)

3-0-0-ヘキシル-3-6-0-(ノ-ノテ
キサデシル)-レーアスコルビン酸(化合物
60)
赤外線スペクトル: ν 1770, 1770cm⁻¹
'H-NMR: 8.06(2-重複, 6H), 1.3-1.6(多重複, 2H), 0.63-0.72(二重複, 1H)
3-0-0-デシル-3-6-0-(ノ-ノテ
キサデシル)-レーアスコルビン酸(化合物61)
マス・スペクトル・ピータ: 356, 343
赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹
'H-NMR: 8.05(2-重複, 6H), 1.3-1.7(多重複, 2H), 0.63-0.72(二重複, 1H)
3-0-(2-ノ-ノキシニテル)-3-6-0-
(ノ-ノテキサデシル)-レーアスコルビン酸
(化合物62)
赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹
'H-NMR: 8.13-1.4(2-重複, 6H), 3.38(一重複, 3H), 1.6-0.72(多重複, 8H)

実験例73-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を包有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した3-0-ベンジル-3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸を含む黄色のろう状固体物(6.7g)を得た。収率: 6.2%。

計算値: C, 7.299; H, 2.65

実測値: C, 7.203; H, 2.63

'H-NMR: 8.235(一重複, 3H), 5.1(一重複, 2H)

マス・スペクトル・ピータ: 490(M⁺), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672cm⁻¹

細胞は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血管供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子作用を表わす1つの方法は次の試験方法によるものである。

-レーアスコルビン酸(化合物63)の測定
3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸(6.7g)を無水DMP(2.5g)に溶解した。この溶液を、固気搅拌器、電動机の翼および攪拌用漏斗を装備した300ml容の30ml付丸底フラスコに入れたN₂(5mlを10ml)の無水DMP(1.0g)懸濁液に、常温で密閉容器中でつくりと加えた。反応液を2.5分間(H₂の発生が止まるまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキサデシル-レーアスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ペンツリウム(0.293g)の無水DMP(2g)溶液を加え、常温で約3.0分間攪拌した。反応温度を20°Cまで上げ、更に3.0分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、沪過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒剤として酢酸エチル-トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、36gモリス肝癌(Morita hepatoma)から調製する。このペレットを1.5%フィコル(1:100)(7~8ml)で希釈した。この希釈液に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの注射による染色の強度に対して3~10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の量を、測定される屈曲血管の数が3~10本の範囲内になるように高底させて調整する。

次に、体重2.0~2.2gの15SPF/NDW系雌性マウスの各々の左側を剥毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を皮下に皮下注射した。その後、第2群のマウス各々に、被検化合物を標準濃度に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

3用るようになる用量までよ筋肉質を行なう。頭
上部のマクスには、フコムで充実したライソゾ
ーム-ミトコンドリア密度（0.2cc）を体側に
皮下注入し、筋膜（0.5cc）のみを腹腔内注入す
る。マクスを30分間隔に複数回。マクスを各々
剥離した方を上にして解剖台の上に被肉質に置く。
マクスの皮膚を密度（1.1cc）から背中にかけて直
一文字に切り、前枝の後側から周囲に背中にかけて
切る。皮膚を背に沿って切り、およそノメニン
テの切片ができるようにする。この皮膚を筋子と小刀を用いて結合組織から剥離し、切り離す。
この皮膚切片を直透しに置くと、皮膚に埋したラ
イソゾーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。
この皮膚切片を適やかに平にし、両側用解剖鏡を
用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の
回りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈
曲血管の数を記載するときは、屈曲数の倍率を全
て同じにする（/×）。各々の群の屈曲血管の数
の平均を算出する。そして、下式から屈曲率（%）
を計算する。

II-2838-131973 (17)

$$\text{屈曲率} (\%) = \left(1 - \frac{10 \times \text{平均数}}{10 \times \text{最高数}} \right) \times 100$$

〔式中、10とは屈曲血管の平均数を表わす〕

下記の群/群、群上皮、筋子皮に試験結果を示す。

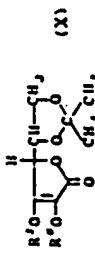
群/群は（1）式においてR²とは試験が共にR²で
ある化合物に同じし、群上皮はR²とR²でノーノ+
ルエチリジン基を形成する化合物に同じし、筋子皮
はR²とR²とがベンツリジン基その他の基を表わす
化合物に同じする。

本発明化合物の1つである3-0-メチルカ
デシル-3-0-（ノーノチルエチリジン）-
レーアスカルビン酸の、屈曲によって屈曲形成を促
進する活性について個々の用量を用いて試験した。
その試験結果を調査表に示す。

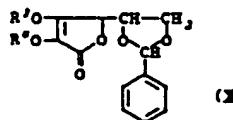
（以下余白）



化合物 番 号	R ²	平均屈曲数 (群)	屈曲率 (%)	
			150-100	25-300
2	2,6-ジメチルベンジル メチルベンジル	3.6 3.9	150-100 25-300	
3	3-ブロモベンジル	7.4	300	
4	3-フルオロベンジル	5.2	2.5	
5	10-カルバキシテトラヒドロ ペニシランジル	4.1	2.5	
6	2-ペニシランジル	3.0	300	
7	2-ブロモエチル	3.8	25-300	
8	2-ブロモエチル	3.6	300	
9	3-フルオロブロピル	4.8	300	
10	2-フルオロエチル	3.3	300	
11	2-フルオロエチル	3.7	2.5	2.5-150
12	2-フルオロエチル	3.3	300	
13	2-フルオロエチル	3.3	300	
14	2-フルオロエチル	3.7	2.5	2.5-150
15	2-フルオロエチル	3.3	300	
16	2-フルオロエチル	3.2	2.5	2.5-300
17	2-フルオロエチル	4.7	2.5	2.5-300
18	2-フルオロエチル	4.7	2.5	2.5-300
19	3-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
20	4-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
21	3-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
22	4-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
23	3-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
24	3-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
25	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
26	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
27	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
28	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
29	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300
30	2-フルオロベンジル	4.7	2.5	2.5-300



卷 3



R'	R''	吸着率(%)
1-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

何 氏 痘

3-0-2-オクタアシル-56-0-(ノ-
ナヘキタリダン)-L-アスコルビン酸の評価

直徑內投擲量 (mm)	粗 率 (%)
240	71.78
120	66.78, 73.71
60	72.50
30	58.38
15	45.17

更に、本発明化合物は転移が生じる際の銀塗布成因抑制剤としても効果があることを見い出した。この銀抑制性は、銀転移が起こり易く化学強度弱にはあまり反応しないマツソン銀(M/07)銀(Melrose long (M/07) cassiopeia)を用いた人工転移モデルで確認された。この試験は以下のようにして行なう。

アクション脚本基礎書

マジン蔵(M/09)は、同遺伝子のB-A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はマイシン・リサーチ・インスティテュート(Massachusetts Research Institute, Worcester, Mass.)の癌バンクから入手した。腫瘍細胞の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を頻繁に長い、はさみで少片に切り取み、細やかに氷室でトリプシン処理すると、均一な細胞懸液が得られる。これを RPMI-1640 の培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に種養する。成熟したM/09細胞はトリアン・ブルー染色(*Trypan blue exclusion*)により決定し、

細胞の密度は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は速達 / 回あたり成熟細胞 / $\times 10^6$ に換算する。M107細胞は正常な活性 BALB/C マウスに骨髄圧射する。増殖量はマウス / 回より 0.2 ml (2×10^6 個の細胞) である。細胞密度を換算する 2 日前に任意に $/ 10$ 区のマウスに被検薬剤を皮内投与する。対照群には被検薬 (0.2 ml) を皮内注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸に関する試験結果を表すと示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytokinin) を用いた。また、薬 / カラムは処理薬剤を、薬 / カラムおよび薬 / カラムは 3 日または ± 2 日の担当りの割合の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

表 5 会議録 38-131978 (15)

処理薬剤	割当りの割合数 (平均士標準偏差)	
	3 日目	± 2 日目
エマルホア (Emulphor)	13.8 ± 4.6	20.6 ± 1.8
(対照)		
サイトキサン (304/24)*	24 ± 1.5	---
3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (334/24)	1.6 ± 1.2	1.8 ± 1.3
アスコルビン酸 (334/24)		
3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (334/24)		
アスコルビン酸 (334/24)	1.6 ± 0.6	陽性
○ サイトキサンは / 2 日目から ± 2 日毎に皮内投与した。		

上記の実験における肺転移の成長率と数は通常以下であった。もっと速く発達する肺の調査について更に試験するには、新しい検査可能系を用いた。最も速にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 6

処理薬剤**	割当りの割合数 (平均士標準偏差)	
	1 日目	
エマルホア (対照)	6.9 ± 1.0	
アスコルビン酸 (100mg/kg)	3.3 ± 2.6	
3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (30mg/kg)	1.07 ± 1.4	
3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (100mg/kg)	1.30 ± 1.1	

○ 薬剤は全ての日日から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無害性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

臓管形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が芽分化 (血管新生化) するのに要する時間に遅くものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遷移期 (log phase) を延じさせる。この試験においては、ラットの背中の刺毛

部分に、被検薬剤を (ICPA 投与の 30 分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内注射して、生存部位をはつきりさせる。被検薬剤を投与し、その後に ICPA を投与するのを / 日 2 回、3 日間行なったのち、はつきりした注射部位の外周に墨を移動する。遅に一度の割で \pm 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さと幅 / 2) を測る。芽分化の量としてモリス肝癌 (S/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-0-0-オクタデシル-レーアスコルビン酸 ($1.0 \sim 3.0 \text{ mg}$) を / 日に / 回または 2 回経口的に投与すると、芽分化の腫瘍の成長を抑制するか、その説明を ± 2 日まで遅らせた。ICPA (0.5 cc) もそれぞれのラットに / 日 / 回か 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の臓管形成抑制剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン誘導免疫定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツチとニニ

（Streicher and Mami） [Biochemistry, 10, 3903 (1971)] の方法で牛の筋肉軟骨から単離する。このコラーゲンを 0.1 M 酸性に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン濃度を 2 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイントのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳化液を 6 匹の生まれつきのルイス雄性ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中 / 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 油剤内腔口投与で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (2 週または 3 週日) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、スペクトラスコメトリ×免疫吸収度を、タイプ I のコラーゲンを変化させるグルタルアルデヒド処理牛赤血球 (Avermae et al., Immunobiology, 6, 67 (1969)).

II 例題 38-131978 (20)

Andleopulos et al., Arth Rheum., 19, 612 (1976)】を用いた受動的血球凝集反応により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する細胞応答または過延型過敏応答はラジオノトリック・イヤー・インデクタス・アファイ (radiotracer ear indexing) [Ressl et al., Immunology, 33, 361, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨頭骨および薬剤の効果は、それぞれの群から 2~3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、3-0-0-0-オクタデシル-エ-6-0-(ノーメチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸および 3-0-0-0-オクタデシル-レ-アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に抑えられることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-レ-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90~100% 低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-エ-6-0-(ノーメチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸と同じ用量で用いるとき、後肢容量は陰性対照と差異がなかつた。

3-0-0-0-0-オクタデシル-レ-アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、1.25 mg/kg では後肢容量を約 25% 減少させ、1.25 mg/kg では後肢容量は対照と差異がなかつた。

2,3-ビス-0-(エ-オクタデシル)-レ-アスコルビン酸を用量 1.25 mg/kg および 2.5 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33~67%)。3-0-(エ-トリフルオロノーメチルベンジル)-レ-アスコルビン酸を 2.5 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 1.25 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0-0-0-0-ヘプタデシル-レ-アスコルビン酸、2,3-0-0-ビス(メーシアノベンジル)-エ-6-(ノーメチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸、3-0-(メーシアノブチル)-エ-6-(ノーメチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸および 3-0-0-(エ-0-デシルエチリデン)-レ-アスコルビン酸。

本発明化合物を調製形成化合物として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の適量を 1 回以上の服用される量以上許容される賦形剤、例えばアンプルなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、ゲンブン、市民病院およびその他の所管に記した医薬上許容される賦形剤の混合物を、活性成

112658-131978 (21)

分をそれぞれが 100～300 マルヒように使用
に打算する。使用には、1 用量より少里か数分の
1 量を用いる場合は、測量をつけるとよい。序盤
口投与用には、液体を用い場合は液体として投
与する。どの投与思慮をとるにしても、各々の薬
物単位用量は、誤嚥形成を遮断するに有効なだ
けの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。
哺乳動物における 1 日の実用量は、哺乳動物の体
重当たり 10～100 マルヒの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人 フランス 岩崎 光義 

第 1 頁の続き

Int. Cl. ¹	規別記号	序内整理番号
(C 07 D 407/04	307/00	7043-4C
	317/00	7432-4C
(C 07 D 405/12	307/00	7043-4C
	209/00	6807-4C
(C 07 D 405/14	307/00	7043-4C
	317/00	7432-4C
	209/00	6807-4C

①発明者 ラツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ベルーガ
・レイン・アブト 1 - B3475番
地

②発明者 ジエス・アール・ビューリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

③発明者 ステファン・エル・ブリッジス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
1 ボックス483

④発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール # 4 ボックス360